

日 本 国 特 許  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 7月31日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-223231

[ ST.10/C ]:

[ JP2002-223231 ]

出 願 人

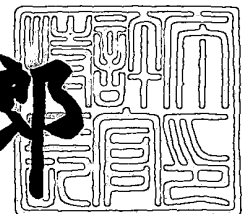
Applicant(s):

富士写真フイルム株式会社

2003年 4月18日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3028633

【書類名】 特許願

【整理番号】 P26987J

【あて先】 特許庁長官 及川 耕造 殿

【国際特許分類】 G01N 21/27

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県足柄上郡開成町宮台 7 9 8 番地 富士写真フイルム株式会社内

【氏名】 納谷 昌之

【特許出願人】

【識別番号】 000005201

【氏名又は名称】 富士写真フイルム株式会社

【代理人】

【識別番号】 100073184

【弁理士】

【氏名又は名称】 柳田 征史

【選任した代理人】

【識別番号】 100090468

【弁理士】

【氏名又は名称】 佐久間 剛

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008969

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9814441

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書  
【発明の名称】 測定装置  
【特許請求の範囲】

【請求項 1】 透明な誘電体ブロック、該誘電体ブロックの一面に形成された金属膜および該金属膜上に形成された透明誘電体膜を備えてなる測定ユニットと、

光ビームを、前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記金属膜との界面で全反射条件が得られる種々の入射角度であって、該界面で全反射する光ビームに、全反射減衰に伴う暗線が 2 本以上発生する角度範囲で入射させる光ビーム入射手段と、

前記界面で全反射した光ビームを受光して、該光ビーム中の前記 2 本以上の暗線の、受光面上における位置を検出する光検出手段と、

該光検出手段の出力を受け、前記 2 本以上の暗線のうち、前記透明誘電体膜上に配される物質の誘電率の変化に伴う、前記受光面上における位置変化が最も小さい暗線を基準として、前記物質の誘電率の変化に伴う他の暗線の変化量を求める演算手段とを備えてなることを特徴とする測定装置。

【請求項 2】 前記基準となる暗線が、前記 2 本以上の暗線のうち、最も大きい入射角度で前記界面に入射した光成分において発生したものであることを特徴とする請求項 1 記載の測定装置。

【請求項 3】 前記測定ユニットの前記誘電体膜上にセンシング物質が固定されており、

前記誘電率の変化が、前記センシング物質と反応する物質を含む検体を該センシング物質に接触させた際の反応によって生じるものであることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の測定装置。

【請求項 4】 前記金属膜の膜厚が 10 nm～70 nm であり、前記透明誘電体膜の膜厚が 100 nm～2000 nm であることを特徴とする請求項 1 から 3 いずれか 1 項記載の測定装置。

【請求項 5】 前記透明誘電体膜が、 $\text{SiO}_2$ 、ガラス材料およびプラスチック材料のいずれかにより構成されていることを特徴とする請求項 1 から 4 いずれか

・ 1 項記載の測定装置。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、光ビームを全反射させたときに発生するエバネッセント波を利用して試料分析を行う測定装置に関するものである。

【0 0 0 2】

【従来の技術】

金属中においては、自由電子が集団的に振動して、プラズマ波と呼ばれる粗密波が生じる。そして、金属表面に生じるこの粗密波を量子化したものは、表面プラズモンと呼ばれている。

【0 0 0 3】

従来より、この表面プラズモンが光波によって励起される現象を利用して、試料中の物質を定量分析する表面プラズモンセンサーが種々提案されている。そして、それらの中で特に良く知られているものとして、Kretschmann配置と称される系を用いるものが挙げられる（例えば特開平6-167443号参照）。

【0 0 0 4】

上記の系を用いる表面プラズモンセンサーは基本的に、例えばプリズム状に形成された誘電体ブロックと、この誘電体ブロックの一面に形成されて試料に接触させられる金属膜と、光ビームを発生させる光源と、上記光ビームを誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと金属膜との界面で全反射条件が得られ、かつ表面プラズモン共鳴による全反射減衰が生じ得るように種々の角度で入射させる光学系と、上記界面で全反射した光ビームの強度を測定して表面プラズモン共鳴の状態、つまり全反射減衰の状態を検出する光検出手段とを備えてなるものである。

【0 0 0 5】

なお上述のように種々の入射角を得るためには、比較的細い光ビームを入射角を変えて上記界面に入射させてもよいし、あるいは光ビームに種々の角度で入射する成分が含まれるように、比較的太い光ビームを上記界面に収束光状態である

いは発散光状態で入射させてもよい。前者の場合は、入射した光ビームの入射角の変化にしたがって反射角が変化する光ビームを、上記反射角の変化に同期して移動する小さな光検出器によって検出したり、反射角の変化方向に沿って延びるエリアセンサによって検出することができる。一方後者の場合は、種々の反射角で反射した光ビームの成分を全て受光できる方向に延びるエリアセンサによって検出することができる。

## 【 0 0 0 6 】

上記構成の表面プラズモンセンサーにおいて、光ビームを金属膜に対して全反射角以上の特定入射角  $\theta_{SP}$  で入射させると、該金属膜に接している試料中に電界分布をもつエバネッセント波が生じ、このエバネッセント波によって金属膜と試料との界面に表面プラズモンが励起される。エバネッセント光の波数ベクトルが表面プラズモンの波数と等しくて波数整合が成立しているとき、両者は共鳴状態となり、光のエネルギーが表面プラズモンに移行するので、誘電体ブロックと金属膜との界面で全反射した光の強度が鋭く低下する。この光強度の低下は、一般に上記光検出手段により暗線として検出される。

## 【 0 0 0 7 】

なお上記の共鳴は、入射ビームが p 偏光のときにだけ生じる。したがって、光ビームが p 偏光で入射するように予め設定しておく、もしくは、p 偏光成分のみを検出するように設定しておく必要がある。

## 【 0 0 0 8 】

この全反射減衰 (ATR) が生じる入射角  $\theta_{SP}$  から表面プラズモンの波数が分かると、試料の誘電率が求められる。すなわち表面プラズモンの波数を  $K_{SP}$ 、表面プラズモンの角周波数を  $\omega$ 、 $c$  を真空中の光速、 $\epsilon_m$  と  $\epsilon_s$  をそれぞれ金属、試料の誘電率とすると、以下の関係がある。

## 【 0 0 0 9 】

【数 1】

$$K_{SP}(\omega) = \frac{\omega}{c} \sqrt{\frac{\epsilon_m(\omega)\epsilon_s}{\epsilon_m(\omega) + \epsilon_s}}$$

試料の誘電率  $\epsilon_S$  が分かれば、所定の較正曲線等に基づいて試料中の特定物質の濃度が分かるので、結局、上記反射光強度が低下する入射角  $\theta_{SP}$  を知ることにより、試料の誘電率つまりは屈折率に関連する特性を求めることができる。

#### 【 0 0 1 0 】

また、全反射減衰 (ATR) を利用する類似のセンサーとして、例えば「分光研究」第 4 7 巻 第 1 号 (1 9 9 8) の第 2 1 ~ 2 3 頁および第 2 6 ~ 2 7 頁に記載がある漏洩モードセンサーも知られている。この漏洩モードセンサーは基本的に、例えばプリズム状に形成された誘電体ブロックと、この誘電体ブロックの一面に形成されたクラッド層と、このクラッド層の上に形成されて、試料に接触させられる光導波層と、光ビームを発生させる光源と、上記光ビームを上記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックとクラッド層との界面で全反射条件が得られ、かつ光導波層での導波モードの励起による全反射減衰が生じ得るように種々の角度で入射させる光学系と、上記界面で全反射した光ビームの強度を測定して導波モードの励起状態、つまり全反射減衰状態を検出する光検出手段とを備えてなるものである。

#### 【 0 0 1 1 】

上記構成の漏洩モードセンサーにおいて、光ビームを誘電体ブロックを通してクラッド層に対して全反射角以上の入射角で入射させると、このクラッド層を透過した後に光導波層においては、ある特定の波数を有する特定入射角の光のみが導波モードで伝搬するようになる。こうして導波モードが励起されると、入射光のほとんどが光導波層に取り込まれるので、上記界面で全反射する光の強度が鋭く低下する全反射減衰が生じる。そして導波光の波数は光導波層の上の試料の屈折率に依存するので、全反射減衰が生じる上記特定入射角を知ることによって、試料の屈折率や、それに関連する試料の特性を分析することができる。

#### 【 0 0 1 2 】

なお、表面プラズモンセンサーもしくは漏洩モードセンサー等の全反射を利用した測定装置としては、光を界面に全反射条件が得られる入射角で入射させ、その光によるエバネッセント波の発生により、界面で全反射した光の状態の変化を測定することにより被測定物質の特性分析等を行うに際して、前述の全反射減衰

を生じる特定入射角の測定をする装置のほか、複数の波長の光ビームを界面に入射させ、角波長毎の全反射減衰の程度を検出する装置、あるいは、光ビームを界面に入射させるとともに、この光ビームの一部を、界面入射前に分割し、この分割した光ビームを界面で反射した光ビームと干渉させて、該干渉の状態を測定する装置等種々のタイプがある。

## 【 0 0 1 3 】

## 【発明が解決しようとする課題】

以上説明したタイプの従来の表面プラズモンセンサーや漏洩モードセンサーにおいて、一つの試料（同一測定ユニット）について時間をおいて複数回測定し、その状態の変化を調べる必要がある場合、複数の試料について効率的な測定を行うために、試料を誘電体ブロック毎交換して測定を行うことがある。この場合、一つの試料について測定装置から一旦取り外した後、再度セッティングを行って測定を行うと、最初のベースライン（前記界面）と後のベースラインとの間に差（傾き）が生じるという欠点がある。ベースラインの傾きが、前述の種々の入射角度で入射させる光ビームの該入射角を変化させる縦方向の傾きであると、検出している反射光の角度にもずれが生じることとなり測定精度が低下してしまう。

## 【 0 0 1 4 】

また、試料を交換しなくても、複数の測定ユニットをユニット支持台や回転台に載せて移動させたり回転させたりする間に、振動等でベースラインの傾きが微妙に変化することもある。そのような場合にも、複数回測定する間に生じたベースラインの傾きは測定誤差の原因になる。

## 【 0 0 1 5 】

本発明は上記の事情に鑑みて、同一測定ユニットを複数回測定する場合等において、光ビームが全反射される界面の傾きよる測定誤差を抑えた測定精度の高い測定装置を提供することを目的とする。

## 【 0 0 1 6 】

## 【課題を解決するための手段】

本発明の測定ユニットは、透明な誘電体ブロック、該誘電体ブロックの一面に形成された金属膜および該金属膜上に形成された透明誘電体膜を備えてなる測定

ユニットと、

光ビームを、前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記金属膜との界面で全反射条件が得られる種々の入射角度であって、該界面で全反射する光ビームに、全反射減衰に伴う暗線が2本以上発生する角度範囲で入射させる光ビーム入射手段と、

前記界面で全反射した光ビームを受光して、該光ビーム中の前記2本以上の暗線の、受光面上における位置を検出する光検出手段と、

該光検出手段の出力を受け、前記2本以上の暗線のうち、前記透明誘電体膜上に配される物質の誘電率の変化に伴う、前記受光面上における位置変化が最も小さい暗線を基準として、前記物質の誘電率の変化に伴う他の暗線の変化量を求める演算手段とを備えてなることを特徴とするものである。

【0017】

なお、「2本以上の暗線」のうち、少なくとも1本は誘電体ブロックと金属膜との界面で発生する表面プラズモン共鳴に伴う全反射減衰により生じる暗線であり、他の暗線は、透明誘電体膜における光導波モードの励起に伴う全反射減衰により発生するものである。

【0018】

すなわち、本発明の測定装置は、上述の表面プラズモンセンサーと漏洩モードセンサーの特徴である、表面プラズモンの励起と光導波モードの励起とによる全反射減衰を同時に発生させ、両全反射減衰による暗線を検出するものであり、金属膜上に透明誘電体膜を設けたことによって、透明誘電体膜上に配される物質（試料）の誘電率の変化が光導波モードの波数にのみ影響を与え、表面プラズモンの波数にはほとんど影響しない点を利用し、この位置変動をしない暗線を基準とすることにより、界面の傾き等による測定誤差を抑制した測定を可能としたものである。なお、表面プラズモン共鳴を生じさせるため、本発明の測定装置においては、光ビームを界面に対してp偏光状態で入射させる。

【0019】

また、「前記受光面上における位置」は、光ビームの界面への入射角度（界面における反射角度）に対応するものであり、受光面上における位置を検出するこ



とば、界面への入射角度を検出することと等しい。

【 0 0 2 0 】

前記基準となる暗線としては、前記 2 本以上の暗線のうち、最も大きい入射角度で前記界面に入射した光成分において発生したものを用いることができる。

【 0 0 2 1 】

前記測定ユニットの前記誘電体膜上にセンシング物質が固定されており、前記誘電率の変化は、前記センシング物質と反応する物質を含む検体を該センシング物質に接触させた際の反応によって生じるものであってもよい。すなわち、この場合、センシング物質と該センシング物質と反応する物質とが測定対象の試料となる。

【 0 0 2 2 】

前記金属膜の膜厚を 10 n m ～ 70 n m とし、前記透明誘電体膜の膜厚を 100 n m ～ 2000 n m とすることが好ましい。

【 0 0 2 3 】

また、前記透明誘電体膜としては、 $\text{SiO}_2$ 、ガラス材料およびプラスチック材料のいずれかが好適である。

【 0 0 2 4 】

なお、前記誘電体ブロックは、前記光ビームの入射端面および出射端面と、前記金属膜が形成される面とを全て有する 1 つのブロックとして形成されたものであってもよいし、前記光ビームの入射端面および出射端面を有する部分と、前記金属膜が形成される面を有する部分との 2 つが、屈折率マッチング手段を介して接合されてなるものであってもよい。

【 0 0 2 5 】

なお、上記各測定装置においては、光検出手段として、フォトダイオードアレイ、CCD 等を好適に用いることができる。

【 0 0 2 6 】

【発明の効果】

本発明の測定装置は、測定ユニットが、透明な誘電体ブロック、該誘電体ブロックの一面に形成された金属膜および該金属膜上に形成された透明誘電体膜を備

- えてなるので、誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと金属膜との界面に対して種々の入射角度で光ビームを入射させた場合、全反射減衰に伴う暗線を2本以上発生させることができる。

【0027】

さらに、2本以上の暗線が発生する角度範囲で界面に対して光ビームを入射させる光ビーム入射手段と、該光ビーム中の2本以上の暗線の、受光面上における位置を検出する光検出手段と、該光検出手段の出力を受け、2本以上の暗線のうち、透明誘電体膜上に配される物質の誘電率の変化に伴う、受光面上における位置変化が最も小さい暗線を基準として、物質の誘電率の変化に伴う他の暗線の変化量を求める演算手段とを備えているので、界面への光ビームの入射角度を変化させる、該界面の傾き等の変動があった場合にも、この変動による誤差をキャンセルした測定結果を得ることができる。

【0028】

本発明の測定装置が、測定ユニットの前記誘電体膜上にセンシング物質が固定されており、このセンシング物質と反応する物質を含む検体を該センシング物質に接触させた際の反応によって生じる誘電率の変化を検出するものであれば、抗原抗体反応等の測定に用いることができる。

【0029】

金属膜の膜厚を10nm～70nmとし、透明誘電体膜の膜厚を100nm～2000nmとすれば、全反射減衰に伴い発生する暗線を2本とすることができ、3本以上の場合と比較して、S/Nのよい信号を得ることができる。

【0030】

【発明の実施の形態】

以下、図面を参照して本発明の実施の形態を詳細に説明する。

【0031】

図1は、本発明の第1の実施形態の測定装置の側面形状を示すものである。

【0032】

本測定装置においては、測定ユニットとして図に示すような測定チップ10を備えている。この測定チップ10は、例えば透明樹脂等により形成された倒立截頭四

角錐形状を有し、上部には、断面円形の検体保持穴13aが形成された検体保持部13が構成されており、検体保持穴13aの底面（後述する誘電体ブロック11の面11a）には、Auからなる金属膜12が被着され、該金属膜12上にはSiO<sub>2</sub>からなる透明誘電体膜14が形成されており、この透明誘電体膜14上に試料液15が蓄えられる、この測定ユニット10の検体保持部13の下部が誘電体ブロック11であり、その4つの側面のうちの対面する2面がそれぞれ光入射端面11b、光出射端面11cとされている。すなわち、この誘電体ブロック11は、光ビームの入射端面11bおよび出射端面11cと、薄膜層（金属膜）12が形成される面とを全て有する1つのブロックとして形成されたものである。なお本例では、透明誘電体膜14の上にセンシング物質30が固定されるが、このセンシング物質30については後述する。

## 【0033】

なお、金属膜12の厚みは10nm～70nm、透明誘電体膜14の厚みは100nm～2000nmである。

## 【0034】

測定チップ10は、例えばターンテーブル31に複数設けられたユニット保持孔31aに1個ずつ嵌合固定される。測定チップ10がこのようにターンテーブル31に固定された後、ターンテーブル31が一定角度ずつ間欠的に回転され、所定位置に停止した測定チップ10に対して試料液15が滴下され、該試料液15が検体保持部13内に保持される。その後さらにターンテーブル31が一定角度回転されると、測定チップ10がこの図1に示した測定位置に送られ、そこで停止する。

## 【0035】

本実施形態の測定装置は、上記測定ユニットである測定チップ10に加えてさらに、光ビームLを誘電体ブロック11の入射端面11bから、該誘電体ブロック11と金属膜12との界面11aに対して、種々の入射角が得られるように入射させる光ビーム入射手段1、上記界面11aで全反射した光ビームLを平行光化するコリメーターレンズ16と、この平行光化された光ビームLを検出する光検出手段17と、演算手段20aを備えた信号処理部20と、この信号処理部20に接続された表示部21とを備えている。

## 【0036】

光ビーム入射手段 1 は、光ビーム L を発生させる半導体レーザ等からなる光源 2 と、該光源 2 から発散光状態で出射した光ビーム L を平行光化するコリメーターレンズ 3 と、該平行光化された光ビーム L を上記界面 11 a 上で収束させる集光レンズ 4 とから構成されている。

## 【 0 0 3 7 】

図 1 に示す通り、光源 2 から発散光状態で出射した光ビーム L はレンズ 3、4 の作用により、誘電体ブロック 11 と金属膜 12 との界面 11 a 上で集束する。したがって光ビーム L は、界面 11 a に対して種々の入射角度  $\theta 1 \sim \theta 2$  で入射する成分を含むことになる。なおこの入射角度は、全反射角以上の角度とされる。そこで、光ビーム L は界面 11 a で全反射し、この反射した光ビーム L には、種々の反射角度で反射する成分が含まれることになる。なお光ビーム L は、界面 11 a に対して p 偏光で入射させる。そのようにするためには、予め光源 2 をその偏光方向が所定方向となるように配設すればよい。その他、波長板や偏光板で光ビーム L の偏光の向きを制御してもよい。また、光ビーム入射手段 1 は、光ビーム L を界面 11 a にデフォーカス状態で入射させるように構成されてもよい。そのようにすれば、前記暗線の位置測定の誤差が平均化されて、測定精度が高められる。

## 【 0 0 3 8 】

界面 11 a で全反射した後、コリメーターレンズ 16 によって平行光化された光ビーム L は光検出手段 17 により検出される。本例における光検出手段 17 は、CCD ラインセンサであり、図 1 の図示面内において、平行光化された光ビーム L の進行方向に対してラインセンサの長さ方向がほぼ直角となる向きに配設されている。したがって、上記界面 11 a において種々の反射角度で全反射した光ビーム L の各成分がラインセンサの長さ方向の各位置で受光される。すなわち、光ビームの各成分のラインセンサの受光面上の位置と界面における反射角度（すなわち界面に対する入射角度）は一義的に対応している。なお、光検出手段 17 としては、CCD ラインセンサの他、複数のフォトダイオードがラインセンサの長さ方向に並設されて構成されるフォトダイオードアレイを用いてもよい。

## 【 0 0 3 9 】

図 2 は、界面 11 a で全反射した光ビーム L の入射角度  $\theta$  および光検出器の受光

- ・ 面上の位置と光強度  $I$  との関係を示す図である。

【 0 0 4 0 】

図 2 に示すように、本測定装置の測定チップ 10、すなわち、金属膜 12 とその上に透明誘電体膜 14 が形成されてなる測定チップ 10 に対して、誘電体ブロック 11 と金属膜 12 との界面 11 a で全反射条件が得られる入射角度で光ビーム  $L$  を入射させた場合、この全反射条件を満たす入射角度範囲の複数の角度において、全反射減衰による暗線  $S1$ 、 $S2$  が発生する。そのうちの 1 本の暗線は、透明誘電体膜 14 上に配される試料の誘電率の変化による影響をほとんど受けず、他の暗線は試料の誘電率の変化により大きく移動する。

【 0 0 4 1 】

界面 11 a にある特定の入射角  $\theta_{S1}$  で入射した光成分は、金属膜 12 と透明誘電体膜 14 との界面に表面プラズモンを励起するので、この光成分については反射光強度  $I$  が鋭く低下する（図 2 中暗線  $S1$ ）。また、別の特定の入射角度  $\theta_{S2}$  で入射した光成分は、透明誘電体膜 14 における光導波モードを励起させるので、この光成分についても反射光強度  $I$  が鋭く低下する（図 2 中暗線  $S2$ ）。透明誘電体膜 14 における導波光の波数は該誘電体膜 14 上の試料の誘電率に大きく依存するものであり、該誘電率が変化すると例えば図中点線で示すように、光導波モードの励起に伴う全反射減衰による暗線  $S2$  が発生する入射角度が変化する。例えば、入射角度  $\theta_{S2}$  で発生していた暗線  $S2$  が入射角度  $\theta_{S2}'$  で発生する。一方、表面プラズモンの励起に伴う全反射減衰による暗線  $S1$  は、金属膜 12 上の誘電体膜 14 の誘電率に依存するものであり、試料の誘電率が変化しても誘電体膜 14 の誘電率は変動しないため、該暗線  $S1$  の発生する入射角度  $\theta_{S1}$  はほとんど変化しない。

【 0 0 4 2 】

なお、図 2 においては、2 本の暗線が発生する場合について記載しているが、光導波モードは複数の異なる入射角度の光成分とカップリングする場合があります、そのときは透明誘電体膜 14 上の試料の誘電率の変化により大きく変動する暗線が複数発生する。しかしながら、図 2 に示したような、2 本の暗線が発生する条件のとき、最も  $S/N$  よい信号を得ることができる。表面プラズモンの励起に伴う 1 本の暗線と、光導波モードの励起に伴う 1 本の暗線の計 2 本の暗線が発生させ

- ・ るには、金属膜と誘電体膜との厚みを上述の範囲で適切に設定すればよい。

【 0 0 4 3 】

本発明の測定装置は、表面プラズモン励起に伴う全反射減衰による暗線S1の発生位置（発生する入射角度）が試料の誘電率変化によりほとんど変動しないことを利用し、この暗線S1を基準として光導波モードの励起に伴う全反射減衰による暗線S2の位置変動を得ることによって、試料の誘電率変化を測定するものである。

【 0 0 4 4 】

既述の通り、光ビームLの界面への入射角度と光検出器の受光面上の位置は一義的に対応しており、受光面上における暗線位置P1、P2の変動を検出することにより、暗線の発生する入射角度の変動を得ることができる。すなわち、暗線の発生する入射角度の変動は試料の誘電率（屈折率）の変化を示すものであるので、光検出器の受光面上における位置変動の経時変化により試料の誘電率の経時変化を得ることができる。

【 0 0 4 5 】

そこで、演算手段20aにおいては、各測定時間毎に暗線S1の位置P1と暗線S2の位置P2間の距離 $\Delta P(t) = P2(t) - P1(t)$ を求める。信号処理部20においては、 $\Delta P$ の経時変化により試料の誘電率（屈折率）の変動を得て測定結果を表示部21に表示する。

【 0 0 4 6 】

本実施形態では透明誘電体膜14上に、試料液15の中の特定物質と結合するセンシング物質30を固定しており、それらの結合状態に応じてセンシング物質30の誘電率が変化するので、上述のようにして2つの暗線S1、S2間の距離を測定し続けることにより、この結合状態の変化の様子を調べることができる。つまりこの場合は、試料液15およびセンシング物質30の双方が、分析対象の試料となる。そのような特定物質とセンシング物質30との組合せとしては、例えば抗原と抗体等が挙げられる。

【 0 0 4 7 】

なお、試料液15の中の特定物質とセンシング物質30との結合状態の変化の様子

- ・ を時間経過とともに調べるためには、所定時間が経過する毎の暗線距離  $\Delta P(t)$  を求める他、最初に計測した  $\Delta P(0)$  と所定時間経過時に計測した  $\Delta P(t)$  との差  $\Delta P(t) - \Delta P(0)$  を求めてもよい。

【 0 0 4 8 】

さて、上述のようにセンシング物質30と特定物質との結合状態等の経時変化を測定する場合、同一測定チップについて一定時間経過毎に複数回測定を行うことになる。この時、複数の試料（複数の測定チップ）について効率的に測定を行うために、一旦、測定チップ10をターンテーブル31から取外し、他の試料を保持する次の測定チップについての測定を行い、一定時間後に再び最初の測定チップ10をターンテーブル31に取り付けて測定を行う。

【 0 0 4 9 】

この測定チップ10の再セッティングの際に、先の測定時の状態からずれが生じる場合がある。すなわち、光ビームLの界面11aへの入射角度を変化させる界面11aの縦方向の傾きが生じ、暗線の発生位置にずれが生じる場合がある。しかしながら、前述の通り、本測定装置においては、常に2本以上の暗線を検出し、試料の誘電率の変化があってもほとんど変動しない暗線S1を基準として他の暗線の位置変動を求めているので、界面の傾きにずれが生じて、その影響をキャンセルした測定結果を得ることができる。

【 0 0 5 0 】

なお、複数回の測定を行う際に各測定時の界面が互いに傾きを有することとなる原因としては、上述のような測定チップを再セッティングする場合のみならず、測定チップを支持する支持台の回転もしくは移動時の振動等による場合、該支持台や、測定を行うための光源、光検出器等の配置を移動させた場合等が挙げられる。

【 0 0 5 1 】

また、試料についての全反射減衰の状態を測定するに際して測定チップ10への試料液15の分注前に、測定チップ10自体や試料液の溶媒のみを保持した測定チップ10についての全反射減衰の状態を測定しておき、試料液15の分注後の測定値から測定チップ10（および溶媒）のバルク効果を差し引く場合などにも、試料液15

- ・ の分注前後に界面11aの傾きが生じると測定値の信頼性が損なわれる。

【 0 0 5 2 】

以上のような界面の変動があっても、本測定装置によれば、常に2本以上の暗線を検出し、試料の誘電率の変化があってもほとんど変動しない暗線S1を基準として他の暗線の位置変動を求めているので、該変動による影響を抑制した精度の高い測定結果を得ることができる。

【 0 0 5 3 】

次に、図3を参照して本発明の第2の実施形態について説明する。

【 0 0 5 4 】

この第2実施形態の測定装置は、第1の実施形態と同様表面プラズモン共鳴を利用した表面プラズモンセンサーであり、図3は、その側面形状を示すものである。なお、ここでは、図1に示した測定装置と同等の要素には同符号を付し詳細な説明を省略する。

【 0 0 5 5 】

本装置は図1のものと比べると、用いている測定ユニットの構成が異なるものである。すなわち本実施形態では、図1の装置で用いられていた測定チップ10に代えて、誘電体から形成されて、図3の紙面に垂直な方向に延びる三角柱のプリズム50と、このプリズム50上面に屈折率マッチングオイル52を介して接合された誘電体プレート55とからなるものが用いられている。プリズム50は光ビームLの入射端面50aおよび出射端面50bを有するものであり、一方誘電体プレート55上には金属膜56、透明誘電体膜57がこの順に形成されている。光ビームLは、プリズム50の入射端面50aから入射され、この誘電体プレート55と金属膜56との界面55aにおいて全反射し、プリズム50の出射端面50bから出射される。すなわち、本実施形態における測定ユニットは、その誘電体ブロックが、光ビームの入射端面50aと出射端面50bとを有する部分50と金属膜56が形成されている面を有する部分55とが別体に構成され、両者が屈折率マッチング手段（屈折率マッチングオイル）52により接合されて使用されるものである。したがって、試料58は、誘電体プレート55の透明誘電体膜57上に載置され、プリズム50に対してこの誘電体プレート55ごとと取外し可能となっている。



【 0 0 5 6 】

本実施形態の測定装置においても、第 1 の実施形態の場合と同様にして、光ビーム入射手段 1 により、誘電体プレート 55 と金属膜 56 との界面 55 a に対して、全反射条件で、かつ 2 本の暗線が発生する入射角度範囲で光ビームを入射させ、光検出手段 17 により 2 本の暗線位置を検出し、2 本の暗線位置の距離（差分）の変化を測定することにより、透明誘電体膜 57 上の試料 58 の誘電率の変化を得る。したがって、効率良く複数の試料についての測定を行うために、誘電体プレート 55 を一旦外し、一定時間経過後に再びマッチングオイル 52 を介してプリズム 50 上にセットする場合等の界面 55 a の傾き変動に影響を受けない測定結果を得ることができる。

【 0 0 5 7 】

なお、第 1 の実施形態の場合と同様に、透明誘電体膜 57 上にセンシング物質を配すれば、該センシング物質とその上に注入される試料液中の特定物質との結合状態を測定することができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明の第 1 の実施形態による測定装置の側面図

【図 2】

上記測定装置における光ビーム入射角と検出光強度との関係を示す図

【図 3】

本発明の第 2 の実施形態による測定装置の側面図

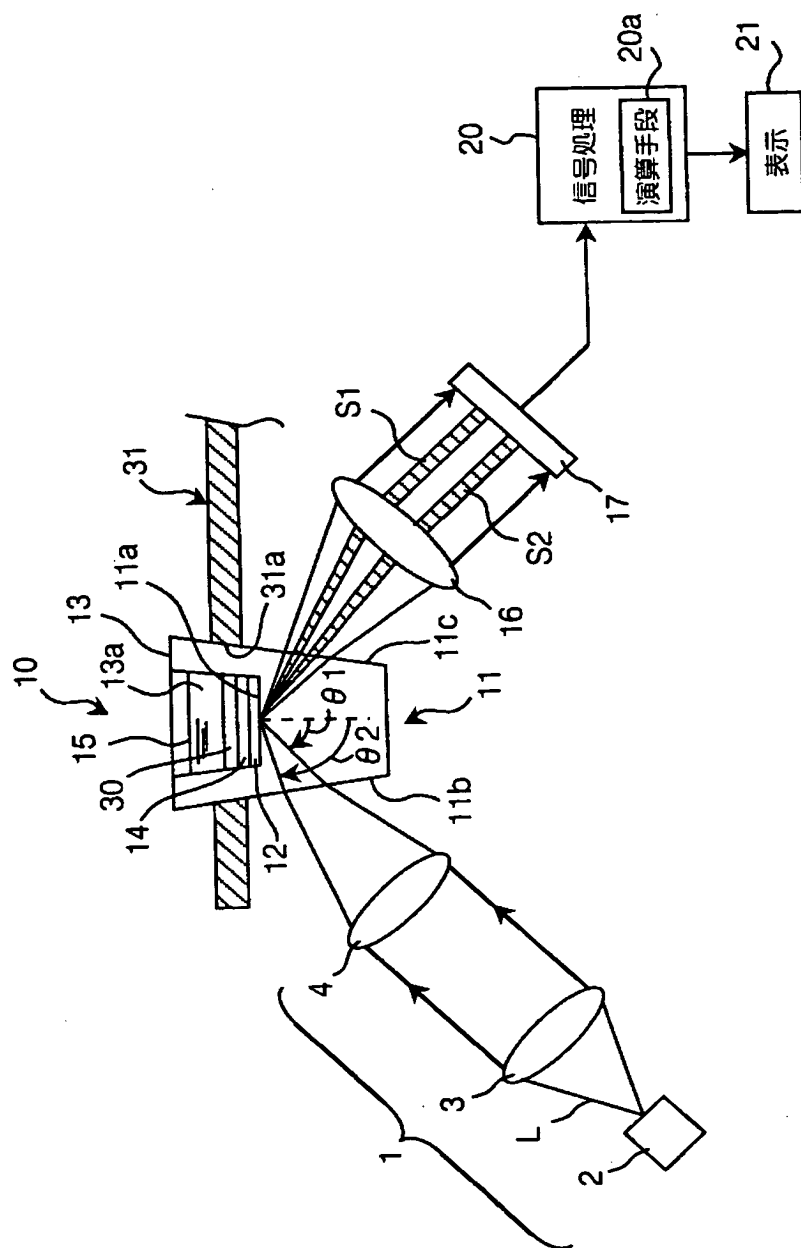
【符号の説明】

- 1 光ビーム入射光学手段
- 2 光源
- 10 測定チップ
- 11 誘電体ブロック
- 11 a 誘電体ブロックと金属膜との界面
- 12 金属膜
- 13 検体保持部

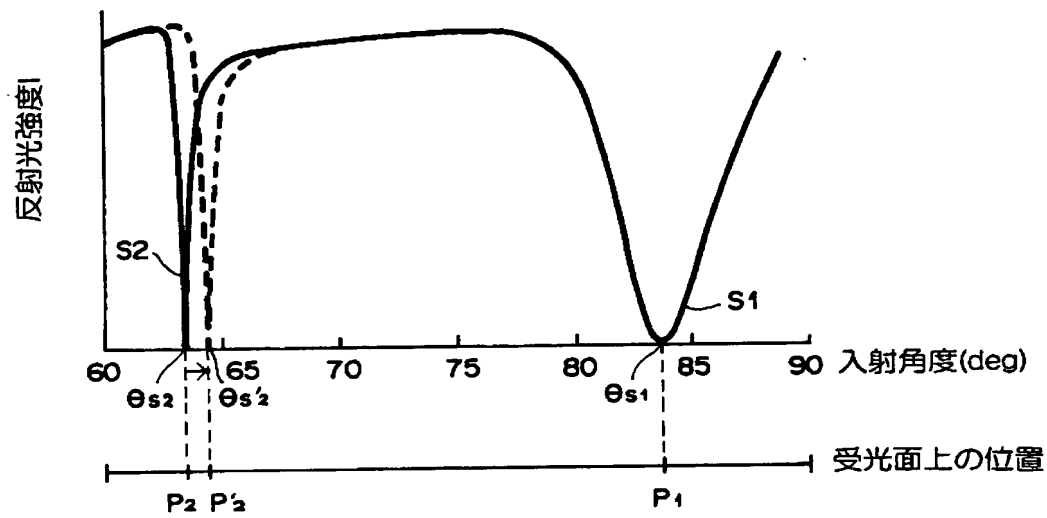
- 14 透明誘電体膜
- 15 試料液
- 16 コリメーターレンズ
- 17 光検出手段
- 20 信号処理部
- 20 a 演算手段
- 21 表示部
- 30 センシング物質
- 31 ターンテーブル
- 50 プリズム
- 52 屈折率マッチングオイル
- 55 誘電体プレート
- 55 a 誘電体プレートと金属膜との界面
- 56 金属膜
- 57 透明誘電体膜
- 58 試料

【書類名】 図面

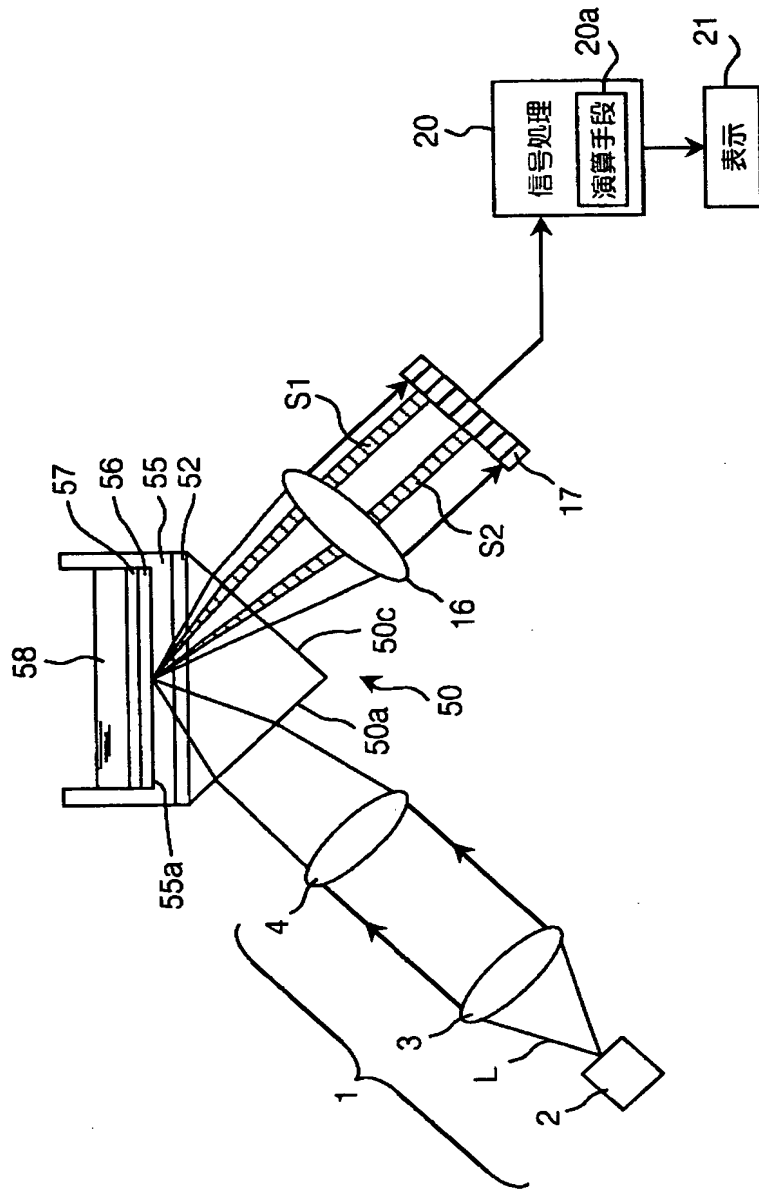
【图 1】



【図 2】



【図 3】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 同一測定ユニットについての全反射減衰の時間変化を観測する測定装置において、試料の再設置を行った場合にも精密な測定を行う。

【解決手段】 光ビームLを誘電体ブロック11と金属膜12との界面11aで全反射条件が得られるように種々の角度で入射させ、上記界面11aにおいて全反射した光ビームLを検出する測定装置において、金属膜12上に透明誘電体膜14を配し、全反射減衰に伴う暗線が2本以上発生する角度範囲で光ビームLを界面11aに入射させ、暗線のうち試料15の誘電率の変化に伴う変動が最も小さい1本を基準として他の暗線の変動量を得る。

【選択図】 図1

認 定 ・ 付 加 情 報

特許出願の番号	特願 2 0 0 2 - 2 2 3 2 3 1
受付番号	5 0 2 0 1 1 3 2 5 3 2
書類名	特許願
担当官	第一担当上席 0 0 9 0
作成日	平成 1 4 年 8 月 1 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成14年 7月31日
【特許出願人】	
【識別番号】	000005201
【住所又は居所】	神奈川県南足柄市中沼 2 1 0 番地
【氏名又は名称】	富士写真フイルム株式会社
【代理人】	申請人
【識別番号】	100073184
【住所又は居所】	神奈川県横浜市港北区新横浜 3 - 1 8 - 3 新横 浜 K S ビル 7 階
【氏名又は名称】	柳田 征史
【選任した代理人】	
【識別番号】	100090468
【住所又は居所】	神奈川県横浜市港北区新横浜 3 - 1 8 - 3 新横 浜 K S ビル 7 階
【氏名又は名称】	佐久間 剛

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000005201]

1. 変更年月日 1990年 8月14日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 神奈川県南足柄市中沼210番地  
氏 名 富士写真フイルム株式会社